

TTGによる骨髓造白血球能検査法

著者	鈴木 室生
号	36
発行年	1960
URL	http://hdl.handle.net/10097/17548

氏 名	鈴木 室 生
授 与 学 位	医 学 博 士
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 35 年 3 月 25 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 5 条第 1 項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 内科学系

学 位 論 文 題 目 TTG による骨髓造白血球能検査法

指 導 教 官	東北大学教授	山 形 敏 一
論 文 審 査 委 員	東北大学教授	山 形 敏 一
	東北大学教授	赤 崎 兼 義
	東北大学教授	鳥 飼 龍 生

論文内容要旨

最近のレ線による診断, 治療の普及, アイソトープ使用の増加, 各種化学治療剤の進歩および化学工業の発達に伴う化学薬品の使用の増加など種々の骨髄毒にさらされる機会が増し, それらによる造血臓器の障害と相俟つて再生不良性貧血, 白血病などの血液病が年々増加する傾向にあるので, 骨髄機能検査法の確立が望まれるようになった。

そもそも骨髄は広く全身に分布しており, かつ細胞髄と脂肪髄からなり, 殊に病的骨髄ではこの骨髄の不均一が一層著明となる。したがって Arinkin の骨髄穿刺法も骨髄組織のごく少部分の検査にすぎないから補助的診断の域を出ない。また骨髄は過形成を示すが, 末梢血液では汎血球減少を示す場合があり, 骨髄からの血球流出障害という機能的失調が考えられる例がある。それ故, 器質的だけでなく機能的にも骨髄の状態を反映するような検査法が望まれる。臓器に一定の刺激または負荷を加え, その臓器の示す反応を検査して機能を判断する方法はよく使用されている手段であるが, 骨髄に対しても種々の薬剤でこれを刺激し, 反応として現われる白血球増加(以下白増と略す)を指標として骨髄の機能を窺おうとする試みは古くから行われていた。すなわち Nucleinsäure, Adrenalin, 炭素粒懸濁液, Greenpole, ACTH, Gelatin, Pyrifer, 大腸菌菌体成分の Lipopolysaccharid のアチル化したものなどであるが, 骨髄像と比較検討したものは少く, かつ副作用の有無, 検査法の簡便さ, 価格の低廉なことなどの一般検査法としての条件を充すものとして最近検討を加えられつつあるのは Greenpole および acetylierte Lipopolysaccharide によるものにすぎない。

私は骨髄刺激剤として非病原菌 *Pseudomonas* 菌の菌体成分の内, 複合多種体の分割を分離精製した製品 T T G を使用し, 本剤注射によつておこる白増の多寡と骨髄像, 末梢血液像および臨床像を比較検討して, T T G が骨髄造白血球能検査法として用い得られるか否かを検討した。

I 動物実験成績

1. 実験方法

実験動物は体重 2~3 kg の成熟家兎を使用し, T T G 20 γ を耳静脈に注射し, 注射前および注射後9時間目まで1時間毎に, さらに24時間目に耳静脈から採血して白血球数を算え, 同時に塗抹標本を作り好中球, リンパ球の実数を算定した。また注射前後の骨髄像を検査した。つぎに Nitromin を毎日1回 20 mg, 4~5日間連続静注し, 末梢血液像および骨髄像を検査し T T G 20 γ を上記のように注射して白血球数の変動を検査した。骨髄穿刺は小宮式穿刺針を用い, 大腿骨下端および脛骨上端を選び同一部位の穿刺を避けて型のように行つた。骨髄像は2枚の標本で1枚毎に1,000ケの細胞を算定し平均して百分率を求めた。血球算定は日本血液検査器械検定協会の検定済の器具を用い, 同一家兎には同一器具を用いた。

2. 実験成績

正常家兎の T T G 20 γ 静注による白血球数および好中球, リンパ球実数の変動は第1, 2図のように, 最高の白増数は4,000~10,000であり, 好中球実数はほぼ白血球数と平行した変動を示し, 最高増加数は7,000~12,000を示したが, リンパ球実数は白増と逆の変動を示した。白増時の白血球百分率は第1表のように, 好中球の著明な増加および軽度の核左方移動を示す。T T G 静注前後の骨髄像は第1表のように, 静注後の骨髄像には成熟好中球の減少を認めた。つぎに Nitromin 投与後の末梢血液像および骨髄像は第2表に示すように, 著明な白血球減少および骨髄像では有核細胞数の著明な減少と顆粒球系の高度の障害を認めた。この骨髄障害家兎の T T G 20 γ 静注による白血球の変動は第3図のように殆んど変化を示さない。以上の実験成績から正常家兎では T T G 20 γ 静注によつて, 主として骨髄からの流出による好中球増加のための著明な白増を来し, 骨髄障害家兎ではこのような白増を来さないことを認めた。

II 臨床実験成績

1. 検査対象

胃および十二指腸潰瘍例24例, 再生不良性貧血10例, 白血病15例, 諸種貧血症24例, バンチ症候群13例, 肝疾患15例およびその他の疾患10例, 計111例で行つた。潰瘍例は明らかな出血を認めず, 末梢血液像の正常であつたものを選び対照とした。

第 1 表 TTG 静注による末梢血液および
骨髓像の変化 (正常家兎)

第 2 表 Nitromin 投与による末梢血
液像および骨髓像の変化 (家兎)

		NO. 2		NO. 3		NO. 6		NO. 1		NO. 3		NO. 6	
		前値	TTG 静注 8 時間目	前値	TTG 静注 7 時間目	前値	TTG 静注 8 時間目	前値	ナイト ロミン 5 日間 90mg 静注	前値	ナイト ロミン 5 日間 100mg 静注	前値	ナイト ロミン 4 日間 80mg 静注
赤血球 色素 % 白血球 網赤血球 %	赤血球 $\times 10^4$	589	565	645	582	547	550	477	439	645	550	599	525
	白血球 $\times 10^4$	78	77	94	91	81	79	79	72	94	77	83	78
	白血球 %	85.62	179.75	85.22	143.50	75.22	116.66	82.00	19.22	85.22	26.66	74.33	18.22
	網赤血球 %	38.2	40.0	68.3	69.1	70.1	67.8	72.5	65.8	68.3	63.8	72.4	42.5
白血球百分率	後棒状核球	0	0.5	0	1.0	0	0.5	0	2.0	0	0.5	0	0
	骨髄核球	16.5	70.5	17.0	59.5	8.0	46.5	34.0	34.5	17.0	8.5	8.0	2
	好塩基性核球	32.0	16.5	9.5	18.0	10.0	24.0	22.5	5.5	9.5	19.0	10.0	6
	好塩基性核球	1.5	0.5	0	0	1.5	0	0.5	0	0	0	1.5	0
	好塩基性核球	4.0	6.5	0.5	1.0	3.0	4.0	2.0	2.0	0.5	11.0	3.0	2
	好塩基性核球	37.5	3.5	68.5	18.5	72.0	23.0	38.0	39.0	68.5	56.0	72.0	90
	好塩基性核球	8.5	2.0	4.5	2.0	4.0	2.0	2.0	16.0	4.5	3.0	4.0	0
	好塩基性核球	0	0	0	0	1.5	0	1.0	1.0	0	2.0	1.5	0
	好塩基性核球	0	0	0	0	0	0	0	1/200	0	0	0	0
	好塩基性核球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髓像	骨髓有核細胞	238000	249200	—	—	175400	188000	—	12200	—	4400	175400	18800
	骨髓巨核細胞	177	177	—	—	44	66	—	0	—	0	44	0
	原赤芽球	0.1	0.15	0	0.1	0.2	0.25	—	0	0	0	0.2	0
	好塩基性核球	0.3	0.7	0.1	0.2	0.35	0.25	—	0.5	0.1	0.2	0.35	0.3
	好塩基性核球	0.3	0.45	0.35	0.25	0.8	0.55	—	0.7	0.35	0.4	0.8	0.1
	好塩基性核球	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0
	好塩基性核球	4.2	7.7	2.3	3.55	1.35	2.85	—	1.1	2.3	0.2	1.35	1.2
	好塩基性核球	34.9	50.9	34.5	46.9	41.3	49.05	—	50.6	34.5	0.5	41.3	28.3
	好塩基性核球	0	0.35	0.75	0.95	0.1	0.2	—	7.8	0.75	0	0.1	0.7
	好塩基性核球	0	0.35	0.75	0.95	0.1	0.2	—	7.8	0.75	0	0.1	0.7
骨髓像	赤芽球核分割計	0.85	0.75	0.55	0.60	0.8	1.0	—	2.2	0.55	0	0.8	0.6
	赤芽球核分割計	40.65	61.0	38.55	52.55	44.9	54.15	—	62.9	38.55	1.3	44.9	31.2
	骨髓芽球	0.1	0.45	0.15	0.3	0.65	0.25	—	0.1	0.15	0	0.65	0.1
	好中球	1.35	3.65	2.0	2.35	2.8	1.25	—	1.1	2.0	0.2	2.8	0.8
	好中球	6.9	7.6	5.25	6.45	5.65	6.9	—	0.6	5.25	0.2	5.65	0
	好中球	10.6	8.6	11.85	9.65	8.3	8.95	—	0.6	11.85	0.9	8.3	0.2
	好中球	17.7	3.75	15.8	7.35	12.15	8.2	—	2.1	15.8	3.3	12.15	0.3
	好中球	2.3	0.65	0.95	1.3	1.4	2.35	—	0.6	0.95	4.1	1.4	0.2
	好中球	2.3	0.65	0.95	1.3	1.4	2.35	—	0.6	0.95	4.1	1.4	0.2
	好中球	2.3	0.65	0.95	1.3	1.4	2.35	—	0.6	0.95	4.1	1.4	0.2
骨髓像	好中球	0.2	0.9	0.9	0.7	0.95	0.1	—	0	0.9	0	0.95	0.1
	好中球	1.2	0.8	1.1	0.9	0.8	0.5	—	1.7	1.1	5.1	0.8	3.8
	好中球	15.55	9.4	19.9	15.4	17.25	15.3	—	21.1	19.9	66.6	17.25	52.9
	好中球	1.85	1.6	1.95	1.75	2.35	1.1	—	4.2	1.95	1.7	2.35	0.7
	好中球	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0
	好中球	1.2	1.2	0.95	0.9	2.35	0.85	—	4.7	0.95	16.4	2.35	7.6
	好中球	0.1	0.3	0.15	0.1	0.45	0.1	—	0	0.15	0	0.45	0.2
	好中球	0.3	0.1	0.5	0.3	0	0	—	0.3	0.5	0.2	0	1.9
	好中球	0.3	0.1	0.5	0.3	0	0	—	0.3	0.5	0.2	0	1.9
	好中球	0.3	0.1	0.5	0.3	0	0	—	0.3	0.5	0.2	0	1.9

2. 検査方法

午前 8 時に普通食をとらせ以後臥床安静とし、午前 9 時に白血球数算定した後、TTG 60 γ を皮下に注射し、午前 11 時、午後 1 時、午後 5 時と、2, 4, 8 時間目に白血球数を算定した。患者は実験中 12 時に普通食をとらせた以外は臥床安静とし、特に採血前 30 分間は絶対安静とした。骨髓像は TTG 試験の前日、胸骨第 2 肋間から採取し、赤、白血球系合わせて 1,000 を算えて赤血球系の % を出し、さらに白血球系のみ 1,000 ケを算えて % を出した。白血球算定は動物実験の場合と同様に行つた。TTG 60 γ 皮下注射による副作用は殆んど認められなかつた。

3. 検査成績

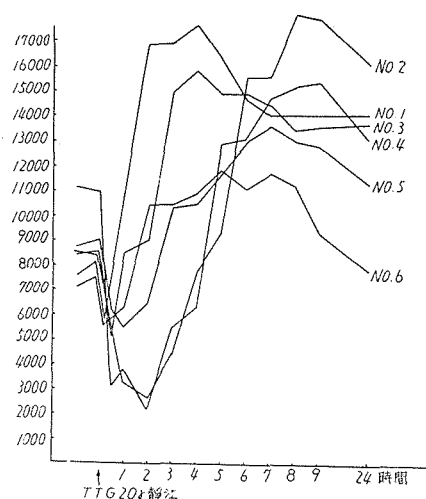
TTG 試験で著明な白増を来した症例および殆んど白血球数の変動を示さなかつた症例の白血球数および好中球、リンパ球実数の変動は第 4 図のように、大部分好中球の増加による白増であることが明らかである。TTG 試験の成績は第 5 図に示すようであり、また骨髓像で好中球系の

前骨髓球と骨髓球の和を後骨髓球、棒状核球および分節核球の和で除した数値で、骨髓における好中球系の成熟抑制の程度を示す指数とすると、この指数と TTG 試験成績との関係は第 6 図に示すようである。対照とした胃、十二指腸潰瘍例では 4,000 以上の白増を来し、指数は 0.6 以下を示した。再生不良性貧血では 1,000 以下の白増であり、指数は 0.6 以上を示したが、未梢血液像、骨髓像がほぼ正常に近く臨床経過から何か骨髓の低形成が疑われる 1 例が 3,000 台の白増を示した。急性骨髓性白血病では 1,000 以下の白増を示し、慢性骨髓性白血病では治療が適切に行われ寛解している症例では著明な白増を示した。但し白血病の場合は成熟好中球実数の増加から判定した。バンチ症候群では全例 3,000 以下の白増を示し、指数は 13 例中 11 例が 0.6 以上を示した。肝疾患では急性肝炎、肝硬変症の 1 部は 2,000 以下、慢性肝炎、肝硬変症の 1 部では 3,000~5,000 台の白増を示し、指数は 0.6 以下が大多数であつた。すなわち肝疾患では骨髓に明らかな障害を認めなくとも肝機能障害高度のものは低い白増を示した。各種貧血症では 24 例中 10 例が 4,000 以下の白増を示し、その中 7 例が 0.6 以上の指数を示した。他の 3 例も治療効果から考察すると何らかの骨髓の低形成あるいは造血機能の低下が考えられる症例であつた。バンチ症候群で剔脾を行つた 4 例では 2 例が剔脾後明らかな TTG による白増を来し、他の 2 例では不変であつたが、この中 1 例は肝硬変症を合併しており、他の 1 例は肝炎の発病を見た例である。

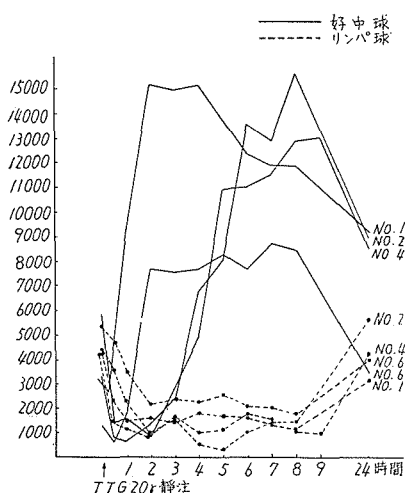
III 結 語

私は骨髓の造血球能を検討する目的で TTG 60 γ の皮下注射を行つたが、対照とした胃、十二指腸潰瘍例では好中球系成熟抑制指数は 0.6 以下を示し、TTG 試験では 4,000 以上の白増を来すことから、指数 0.6 以下、4,000 以上の白増を正常と見做すと、再生不良性貧血、白血病、バンチ症候群および貧血症のあるものでは指数は 0.6 以上、白増は 4,000 以下で骨髓の障害像を示した。しかるに肝疾患では骨髓障害の明らかに認められる例では 4,000 以下の白増であつたが、骨髓障害の明らかでない例でも 4,000 以下の白増を示した。すなわち従来試みられた諸種の骨髓機能検査法の成績と一致する結果を得た。

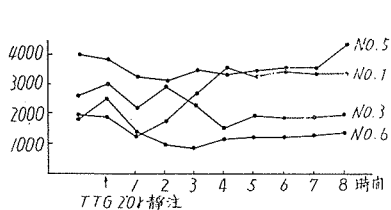
従つて TTG 60 γ 皮下注射により 4~8 時間で白血球数 4,000 以上の増加を示さない場合は、肝機能障害のある場合を除き、骨髓造血球能に障害のあることを推定出来、TTG 試験は検査法としてある程度信頼しうるものであり試みられるべき方法である。



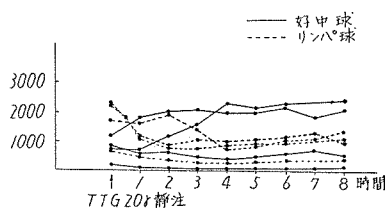
第 1 図 正常家兎の TTG 静注による白血球数の変動



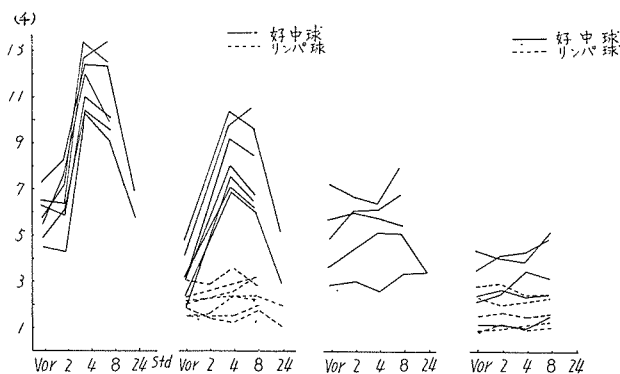
第 2 図 正常家兎の TTG 静注による好中球およびリンパ球実数の変動



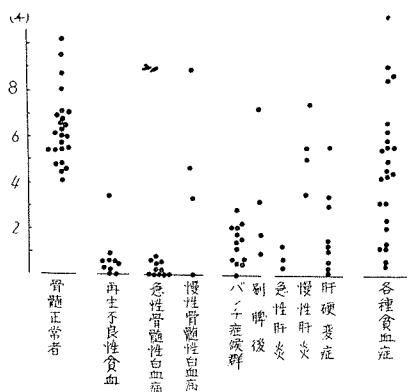
第3図 a 骨髓障害家兎のTIG静注による白血球数の変動



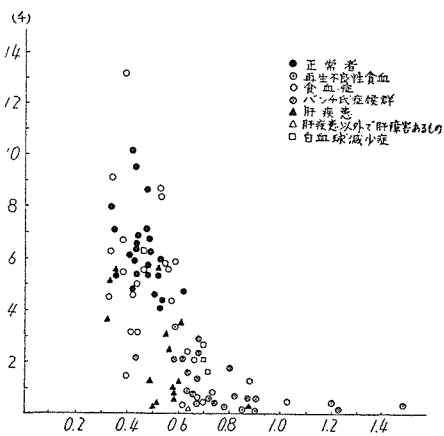
第3図 b 骨髓障害家兎のTIG静注による好中球およびリンパ球実数の変動



第4図 TIGによる白血球数, 好中球実数およびリンパ球実数の変動



第5図 各種疾患のTIG試験成績



第6図 好中球系成熟抑制指数と白血球増加数

審 査 結 果 要 旨

近来、医学の進歩はめざましく、各臓器の機能検査方法が確立され、疾病の診断、治療に駆使されているが、骨髓の機能検査法に就いてはいまだに適切な方法が見出されていない。著者は非病原菌 *Pseudomonas* 菌の菌体成分の内、複合多糖体の分割を分離精製した製品 TTG を使用し、本剤注射によつておこる白血球増多の多寡と骨髓像、末梢血液像および臨床像を比較検討し、本剤注射による白血球増加を指標とする骨髓造白血球能検査法を試み次のような結果を得ている。すなわち

正常家兎に TTG 20 γ を静注すると著明な好中球増加およびリンパ球減少を伴う白血球増加を来し、ナイロミンで骨髓を障害した家兎では白血球増加を来さない。また TTG 静注前後の骨髓像、末梢血液像の変化から本剤による白血球増加は骨髓から末梢血液への成熟好中球流出によるものであることを確めている。次に

糞便潜血反応陰性で、末梢血液像、骨髓像が正常を示した胃、十二指腸潰瘍患者 24 例に TTG 60 γ を皮下に注射すると 4~8 時間目に最高の山を描く白血球増加を来し、増加数は 4,000 以上であつたが、

再生不良性貧血 9 例ではすべて末梢血液像、骨髓像に高度の障害像を認め、TTG 60 γ 皮下注射による白血球増加数は 1,000 以下を示し、臨床症状、末梢血液像、骨髓像の変化が比較的軽度であつた低形成貧血の 1 例は 3,000 台の増加を来した。

急性骨髓性白血病 11 例では TTG 60 γ 皮下注射により全例 1,000 以下の増加を来したが、慢性骨髓性白血病 4 例では適切な治療により血液像に寛解を見た例では著明な増加を来した。但し、白血病の場合は成熟好中球の増加数から判定している。

バンチ症候群 13 例では TTG 60 γ 皮下注射により全例 3,000 以下の増加を示したが、末梢血液像、骨髓像は全例障害像を示した。剔脾を行つた 4 例では、肝機能に異常を認めない症例で著明な白血球増加を来した。

肝疾患 15 例では骨髓像、末梢血液像がほぼ正常のものでも、肝機能障害のあるものは TTG 60 γ 皮下注射による白血球増加は 4,000 以下を示した。

各種貧血症 24 例では、骨髓像に障害像を認めるもの、および骨髓機能の低下が考えられた 2, 3 の続発性貧血では TTG 60 γ 皮下注射により 4,000 以下の増加を示した。

以上のことから TTG 60 γ 皮下注射によつて 4~8 時間で白血球数 4,000 以上の増加を来さない場合は、肝機能障害のある場合を除き骨髓造白血球能に障害があると推定出来るとしている。

従つて本論文は学位授与に値するものと判定する。